Eliana Rodrigues
Patrícia de Carvalho Mastroianni
(Orgs.)

Produtos à base de plantas

Efetividade e segurança no tratamento de pacientes oncológicos

PRODUTOS À BASE DE PLANTAS

ELIANA RODRIGUES
PATRÍCIA DE CARVALHO
MASTROIANNI
(Orgs.)

PRODUTOS À BASE DE PLANTAS

EFETIVIDADE E SEGURANÇA NO TRATAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Direitos de publicação reservados à:
Fundação Editora da UNESP (FEU)
Praça da Sé, 108
01001-900 – São Paulo – SP
Tel.: (0xx11) 3242-7171
Fax: (0xx11) 3242-7172
www.editoraunesp.com.br
www.livrariaunesp.com.br
atendimento.editora@unesp.br

Dados Internacionais de Catalogação na
Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Elaborado por Vagner Rodolfo da Silva – CRB-8/9410

P964

Produtos à base de plantas: efetividade e segurança no tratamento de pacientes oncológicos / organizado por Eliana Rodrigues, Patrícia de Carvalho Mastroianni. – São Paulo: Editora Unesp Digital, 2020.
62p.; ePUB.

Inclui bibliografia.
ISBN: 978-65-5714-010-9 (eBook)

1. Farmácia. 2. Produtos à base de plantas. I. Rodrigues, Eliana. II. Mastroianni, Patrícia de Carvalho. III. Título.

2020-1577 CDD 615
CDU 615

Índice para catálogo sistemático:
1. Farmácia 615
2. Farmácia 615

Este livro é publicado pelo projeto *Edição de Textos de Docentes e Pós-Graduados da Unesp* – Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Unesp (PROPG) / Fundação Editora da Unesp (FEU)

Editora afiliada:

Sumário

Prefácio

"Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive."

Ricardo Reis, heterônimo de Fernando Pessoa

Quanto esforço e cuidado ao reunir dois temas fundamentais da saúde: uso correto de produtos à base de plantas e pacientes em tratamento oncológico. Quanto esforço assertivo das vigilantes autoras e de seus colaboradores para tecer palavras sobre o emprego primordial de moléculas elaboradas no metabolismo dos vegetais, cuidadosamente utilizadas como componentes de inúmeros medicamentos e remédios. A qualidade da orientação dos tópicos não deixa escapar a segurança farmacêutica e medicinal, principalmente no ato de tratar pacientes oncológicos, discutindo as possibilidades de efeitos adversos e resgatando estudos da literatura no Brasil e em vários países.

Não há bem tratar, cura ou orientação, se não se conhece a segurança do medicamento, sobretudo daqueles

que possuem componentes oriundos das plantas, tão diversos quanto sua origem química, capazes de gerar respostas bioquímicas em organismos sãos e doentes. Os diversos tipos de câncer há décadas desafiam a ciência, que incansavelmente busca resoluções para, no mínimo, retardar o avanço da doença e minimizar seus efeitos em pacientes em tratamento nos diferentes métodos de contenção, ou alentar os efeitos das drogas que estão agindo nos pacientes.

Este prefácio contempla o trabalho de autores que, por assim dizer, zelam pela orientação correta dos profissionais de saúde dedicados a combater o câncer, quando o assunto se entrelaça com o uso de fitoterápicos, sem se esquecer do esforço de todos que realizam e colaboram com as árduas etapas de coleta e identificação vegetal, prospecção química de estruturas ativas, ensaios biológicos, pré-formulação e formulação farmacêutica e ensaios pré-clínicos e clínicos, numa demonstração coletiva de que a rede do uso de plantas é tradicional e multidisciplinar.

À luz do verso de Fernando Pessoa em epígrafe, minha eterna gratidão aos autores pela honra de prefaciar esta obra, lembrando que as palavras do poeta serviram-me de inspiração por certamente representar o brilho lunar deste trabalho nos lagos do saber científico.

Luis Vitor Silva do Sacramento

Professor de Farmacobotânica da
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp,
campus de Araraquara

Apresentação

Considerando a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (Brasil, 2006a), a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (idem, 2006b) e o Programa Nacional de Segurança do Paciente (idem, 2013), que objetivam contribuir para qualificação do cuidado em saúde e preconizam o envolvimento de pacientes e familiares nas ações de segurança da saúde e a necessidade de estabelecer o uso seguro de medicamentos, incluindo fitoterápicos e produtos à base de planta (PBPs), esta obra pretende contribuir com a difusão do conhecimento do uso seguro de PBPs por pessoas em tratamento oncológico, seja por automedicação seja indicação de profissionais de saúde.

A proposta não é desencorajar a prática da fitoterapia; ao contrário, pretende-se colaborar com o uso seguro de fitoterápicos, orientando os interessados quanto às fontes de consulta com informações atualizadas e baseadas em evidências científicas. Pretende-se orientar o processo do uso de PBPs, incluindo modos de preparo, alertar sobre os problemas de qualidade e advertir sobre

as interações potencialmente perigosas e sobre outros possíveis eventos adversos.

Trata-se de material de apoio para os cursos de graduação de enfermagem, medicina, farmácia, odontologia, entre outros. O conteúdo é complementar para os cursos de especialização e educação continuada relacionados à cultura de segurança e cuidados do paciente oncológico.

Boa leitura!

Organizadoras

1
Uso de Produtos à Base Plantas (PBPs) no Brasil

Carolina Miranda de Sousa Lima
Mayara Amoras Teles Fujishima

O uso de plantas como recursos terapêuticos faz parte da história da evolução humana e sem dúvidas aumentou as chances de sobrevivência e de perpetuação de nossa espécie. As primeiras descrições do uso de plantas com fins medicinais são originárias da China antiga (2800 a.C.) e da Mesopotâmia (2600 a.C.). Há também relatos de outras civilizações antigas, como egípcios, assírios e hebreus, que cultivavam diversas espécies, algumas delas trazidas de suas expedições. Um dos tratados medicinais mais antigo e conhecido é o *Papiro de Ebers,* escrito no antigo Egito em 1550 a.C., que descreve um grande número de produtos naturais, incluindo fórmulas à base de extratos vegetais, e sua indicação terapêutica (Petrovska, 2012).

A obra *De materia medica*, escrita pelo grego Pedanius Dioscórides (75-4 a.C.), descreve uma série de estudos científicos com plantas medicinais e foi considerada a principal referência ocidental para a área de plantas medicinais até o Renascimento (Petrovska, 2012; Jamshidi-Kia; Lorigooini; Amini-Khoei, 2018). Destaca-se ainda Claudius Galeno (129-216 d.C.), médico e filósofo

romano considerado o "pai da farmácia", como o primeiro grande observador científico dos fenômenos biológicos e quem compilou a primeira lista de medicamentos com ação semelhante ou idêntica. Na Idade Moderna, Paracelso (1493-1541), lançou as bases da medicina natural, propondo drogas quimicamente preparadas a partir de plantas cruas e substâncias minerais; para ele, cada doença específica deveria ser tratada por um tipo de medicamento (Petrovska, 2012).

A utilização de plantas para uso medicinal no Brasil tem influência marcante da cultura dos povos indígenas, os quais aproveitavam a imensa biodiversidade brasileira para finalidades terapêuticas. Os primeiros registros a respeito do uso benéfico de plantas nativas no Brasil, entretanto, foram realizados por naturalistas europeus (Breitbach, 2013). Esses conhecimentos sobre plantas medicinais foram transmitidos e aprimorados a cada geração, sofrendo interferências de fatores dinâmicos de grupos sociais externos, como os europeus e africanos.

Embora a utilização de plantas medicinais seja uma prática comum em diferentes comunidades do Brasil, fatores ambientais e diferenças culturais influenciam no padrão de consumo das espécies. Se considerado o ecossistema, por exemplo, nos Pampas é maior a utilização de espécies não lenhosas, flora predominante da região; na Amazônia, por sua vez, prevalece o uso de espécies lenhosas como plantas medicinais. Fatores históricos também influenciam o padrão de consumo: observa-se que em áreas da Floresta Atlântica e da região dos Pampas, por exemplo, há predomínio no uso de plantas exóticas pelo fato de essas regiões terem sido o principal centro de ocupação europeia (Medeiros; Ladio; Albuquerque, 2013).

Atualmente, plantas medicinais que habitualmente eram cultivadas e extraídas da vegetação nativa são cada vez mais comercializadas em mercados locais, farmácias

e outros estabelecimentos, além de disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de forma integrada à medicina tradicional, ampliando as opções terapêuticas e permitindo a inclusão social.

O uso de fitoterápicos e plantas medicinais na atenção à saúde no Brasil tem sido incentivado desde a criação do Programa de Medicina Tradicional, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na década de 1970, que ampara o desenvolvimento e a implementação de políticas públicas de saúde baseadas em práticas complementares reconhecidamente eficazes e seguras.

As publicações da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS, Portaria MS n.971, de 03/05/2006, e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), aprovada pelo Decreto Presidencial n.5.813, de 22/06/2006, foram passos decisivos para a introdução do uso de plantas medicinais e fitoterápicas no SUS. A PNPIC permitiu incorporar as práticas complementares na perspectiva da prevenção de agravos, promoção e recuperação da saúde, especialmente na atenção primária, ampliando o acesso a opções de tratamento com produtos seguros, eficazes e de qualidade, de forma integrada e complementar ao modelo convencional. A PNPMF, por sua vez, garantiu à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional.

Apesar da tradição de uso e da aceitação de medicamentos à base de plantas pela população brasileira, o número de PBPs licenciados no país é pequeno se comparado a outras nações (Carvalho et al., 2014), o que contribui para o aumento dos riscos associados ao uso desses produtos: a maioria dos preparados comumente utilizados pela população não apresenta eficácia e segurança

comprovados por estudos clínicos e não clínicos, além de não estar sustentada em avaliações do uso tradicional.

Embora diversas pesquisas sobre a utilização de plantas em tratamentos terapêuticos estejam sendo realizadas, ainda há muito para conhecer e comprovar a eficácia e segurança do uso terapêutico dos produtos derivados de plantas.

Eficácia e segurança do uso de PBPs

Sabe-se que existem vários riscos associados ao uso de PBPs, mas eles ainda são pouco investigados. Estudos relacionados a PBPs comumente têm por objetivo conhecer a indicação de uso (etnobotânica) e a efetividade de extratos vegetais para fins específicos.

Com menor frequência, existem estudos que buscam identificar potenciais eventos adversos dos produtos utilizados. A maior parte deles refere-se à avaliação de toxicidade de fitoterápicos, negligenciando outros aspectos de segurança, como interações medicamentosas e doses adequadas, questões importantes para avaliação de risco *versus* benefício/utilidade e manejo dos pacientes. Além disso, levantamentos bibliográficos sobre PBPs indicam a preferência pelo estudo de novos medicamentos e produtos farmacêuticos à base de plantas.

Sem dúvida, estudos sobre plantas medicinais podem ser promissores para a indústria farmacêutica e a sociedade, e estes estudos devem continuar. Os padrões e a frequência de consumo de PBPs pela população brasileira, entretanto, indicam a necessidade, por exemplo, da inserção da fitofarmacovigilância entre os objetivos desses estudos. Consolidar novas formas de avaliar levantamentos etnobotânicos e envolver equipes multiprofissionais de saúde no acompanhamento de pacientes que consomem PBPs para os mais diversos agravos pode fornecer informações

importantes para a segurança e a efetividade das terapias à base de plantas, bem como auxiliar no gerenciamento de riscos associados ao seu consumo.

Outro aspecto importante sobre segurança e eficácia no uso de PBPs no Brasil está relacionado à origem das plantas. Espécies nativas ou exógenas correta e adequadamente identificadas diminui significativamente os riscos relacionados ao consumo do PBPs. São também indiscutíveis os inúmeros benefícios relacionados ao aprimoramento de técnicas de cultivo e de transporte e à popularização do conhecimento sobre o uso de PBPs: com o aumento da oferta de terapias tradicionais em todo território nacional, aumenta a possibilidade de efetividade das terapias com plantas. Não por acaso, o SUS incentiva e regulamenta práticas integrativas e complementares para o uso de PBPs.

É possível demonstrar, de acordo com diversos estudos, que a flora medicinal é constituída majoritariamente de plantas cultivadas ou obtidas de zonas antrópicas (Gazzaneo et al., 2005). Isso se deve possivelmente pelo acesso difícil ou restrito às florestas próximas. As plantas citadas podem ser listadas por localidade de coleta (antropogênica ou floresta) e por grau de manejo (cultivada ou não cultivada).

Portanto, em busca de efetividade e segurança no uso de PBPs, é essencial a avaliação de estudos etnobotânicos bem delineados, que demonstrem todos os aspectos relacionados à obtenção das plantas. Além disso, é preciso que as equipes de saúde estejam bem preparadas para manejar e notificar os aspectos relacionados ao consumo prescrito ou não de PBPs. As informações sobre a origem dos PBPs utilizados na região auxiliam na investigação de potenciais eventos adversos, por exemplo, permitindo a efetivação da fitofarmacovigilância em serviços de saúde.

Analisar o número de citações sobre a origem das espécies vegetais utilizadas; se são cultivadas ou não; se

foram coletadas em florestas ou em regiões antrópicas; se sofreram comercialização ou não (Gazzaneo et al., 2005; Albuquerque, 2006; Lima et al., 2019); o modo de preparo e uso de plantas *in natura* ou na forma de chás, xaropes, pomadas (Gazzaneo et al., 2005; Garcia et al., 2010; Lima et al., 2019); as indicações clínicas de seu uso (Almeida et al., 2006; Lemos et al., 2016; Sarquis et al., 2019; Lima et al., 2019); potenciais eventos adversos (Garcia et al., 2010; Costa et al., 2018); todas essas análises podem auxiliar na avaliação de risco e na identificação de potenciais eventos adversos nos mais diversos níveis de complexidade da assistência em saúde no Brasil.

É importante esclarecer que estudos etnobotânicos são úteis não apenas no direcionamento das análises pré-clínicas de novos PBPs, mas também em análises de segurança e efetividade para diversos usos clínicos (possíveis evidências) e, sobretudo, no norteamento de novos estudos, aprofundando o conhecimento de padrões de consumo, posologia, indicação, contraindicações e possíveis eventos adversos, bem como aspectos sanitários da obtenção, comércio e regulamentação de PBPs (Rodrigues; Barnes, 2013).

Outro aspecto que merece atenção é o fato de a maioria dos estudos demostrarem amplo uso de PBPs para tratamento de males menores, inclusive na assistência em saúde da atenção primária, o que embasa as iniciativas de regulamentação de utilização neste grau de complexidade. Porém, os profissionais da saúde precisam observar que o uso de PBPs pode estar associado ao cuidado integral do paciente, o que permite sua utilização nos diferentes níveis de complexidade do SUS, com ou sem prescrição, acompanhamento médico e embasamento científico consistente para seu uso. Isso acaba permitindo que estudos simples, realizados na atenção básica, auxiliem, por exemplo, nos cuidados com pacientes oncológicos da atenção especializada.

Por fim, quando o assunto é a segurança e a eficácia de PBPs, é importante sempre observar e valorizar metodologias simples – relatos de caso, séries de caso, grupos focais, questionários e avaliações de prontuários –, que permitam registrar e descrever a experiência farmacoterapêutica, incluídos os eventos adversos dos pacientes. Em alguns casos, essas análises apresentam evidências que permitem o manejo apropriado do paciente e a regulamentação mais adequada para o uso do PBPs, além de ampliar os cenários onde o consumo de PBPs será identificado durante práticas assistenciais. Tudo isso sem diminuir ou ofuscar a força das evidências demonstradas em análises mais elaboradas, como os estudos de coorte, casos controle e ensaios clínicos.

2
Apresentação e definições

Eliana Rodrigues
Patrícia de Carvalho Mastroianni

Existem vários fatores que nos fazem refletir sobre a segurança no uso da fitoterapia pelos pacientes em tratamento oncológico, sobretudo quando se trata de uso indiscriminado, isto é, excessivo e constante, seja por automedicação seja mesmo por prescrição.

Para o tratamento convencional dos mais de cem tipos de câncer, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e intervenção cirúrgica são as formas terapêuticas mais promissoras. Além desses tratamentos, observa-se adesão crescente de pacientes às Práticas Integrativas e Complementares, entre elas a fitoterapia, caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal (Luz Netto, 1998). Nos Estados Unidos, mais de 35% dos pacientes em tratamento oncológico e mais de 50% deles nos países em desenvolvimento utilizam a prática fitoterápica durante a quimioterapia (Ben-Arye et al., 2016).

No Brasil, medicamentos utilizados pela fitoterapia são definidos pela RDC 26, de 13 de maio de 2014, do Ministério da Saúde (Brasil, 2014), nos seus seguintes artigos:

V – derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudado e outros; [...]

VIII – droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada; [...]

XI – fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal; [...]. Eles são passíveis de registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Podem também ser manipulados em farmácias autorizadas por este órgão; neste caso, não precisam de registro sanitário, mas devem ser prescritos por profissionais habilitados.

XXIII – planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos;

Além de industrializados, manipulados e caseiros, os produtos à base de plantas (PBPs) podem ser preparados mediante as técnicas de decocção, infusão ou maceração, entre outras, a saber:

II – chá medicinal: droga vegetal com fins medicinais a ser preparada pelo consumidor, por meio de infusão, decocção ou maceração em água; [...]

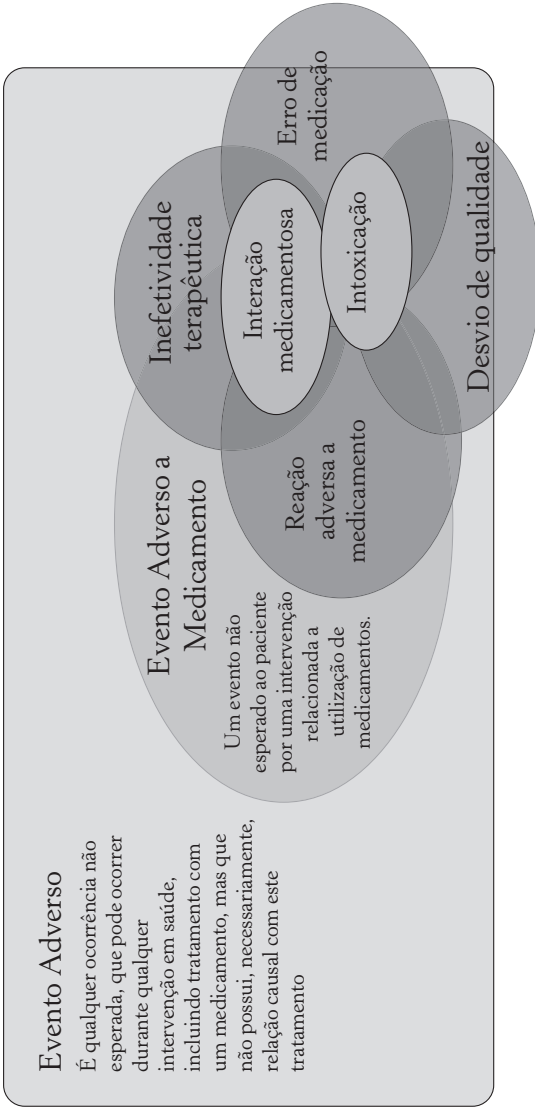
IV – decocção: preparação destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste na ebulição da droga vegetal

> em água potável por tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas, ou que contenham substâncias de interesse com baixa solubilidade em água; [...]
>
> XIV – infusão destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste em verter água potável fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais de consistência menos rígida, tais como folhas, flores, inflorescências e frutos, ou com substâncias ativas voláteis ou ainda com boa solubilidade em água; [...]
>
> XVI – maceração com água: preparação destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste no contato da droga vegetal com água potável, a temperatura ambiente, por tempo determinado, específico para cada droga vegetal. Método indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradem com o aquecimento;

Neste livro será utilizado o termo comum PBPs com referência a qualquer uma das nomenclaturas acima definidas.

Embora alguns desses PBPs tenham demonstrado efeitos quimiopreventivos e quimioterápicos promissores, o principal problema ocorre quando são consumidos simultaneamente com outros PBPs e/ou medicamentos sintéticos, pois muitas vezes podem ocorrer Eventos Adversos a Medicamentos (EAMs) potencialmente perigosos.

Considera-se EAMs quaisquer eventos não esperados, desejáveis ou não, e podemos classificá-los como (Mastroianni; Machuca, 2013; Varallo; Mastroianni, 2013). (Figura 1):

Figura 1 – Esquema ilustrativo das definições de Eventos Adversos (EA), Eventos adversos a medicamentos (EAM) e seus tipos, classificações e correlações de causalidade e efeitos

Fonte: Varallo; Mastroianni, 2013

- reação adversa ao medicamento (RA);
- interação medicamentosa (IM);
- inefetividade terapêutica (IT);
- erro de medicação (EM);
- intoxicação (INT);
- desvio de qualidade ou queixa técnica (DQ/QT).

Uma RA pode ser proveniente de uma resposta idiossincrática do paciente ou desencadeada por um erro no processo da medicação ou DQ/QT. Entende-se por EM quaisquer problemas ocorridos desde a prescrição ou a automedicação até o uso do PBPs, incluídos processo de preparo, via, dose e frequência de uso. O DQ/QT pode ser proveniente da matéria-prima ou do processo de preparo da PBP que não atenda, por exemplo, às boas práticas de manipulação.

As IMs podem potencializar, levando à intoxicação (INT) ou inibir o efeito desejado. A inibição do efeito, poderá ser a causa da IT. Neste livro consideramos as interações fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-PBPs, PBPs-PBPs e PBPs-alimento.

As ITs podem ser causadas por IM, DQ/QT, EM ou RA idiossincrática. Neste último caso, por exemplo, os pacientes podem ser metabolizadores lentos ou rápidos, cujas farmacocinéticas levam à inativação do princípio ativo ou à sua rápida eliminação e, consequentemente, não produzem o efeito terapêutico desejado.

Muitos EAMs ocorrem por causa da alteração na expressão das isoenzimas do Citocromo P450 (CYP). Este grupo de enzimas é responsável pelo metabolismo de vários medicamentos, incluindo os quimioterápicos. Por exemplo, a isoforma CYP3A4 é responsável pela oxidação de vários quimioterápicos, como o exemestano, o tamoxifeno, o letrozol, o docetaxel, o paclitaxel, a vincristina, o irinotecano, o gefitinib e o imatinib.

Estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram que a interação entre alguns PBPs e essas enzimas pode inibir ou estimular a via metabólica. O uso concomitante de alguns PBPs e de alguns quimioterápicos pode levar à INT ou à IT (Sparreboom et al., 2004). Outra causa da IT é o uso *off label* ou sem indicação. Se não há evidência, ou seja, se inexiste uma indicação definida para uso de medicamento ou PBPs, provavelmente teremos um EAM do tipo IT.

Os DQs/QTs e os EMs também podem levar à INT. A Figura 1 ilustra os tipos de EAMs e as suas interseções.

Os fatores que influenciam na ocorrência de EAM são a *idade* do paciente (os idosos são mais propensos a EAMs), a *polimedicação* (o uso de mais de quatro medicamentos aumenta significativamente a ocorrência de EAMs) e as *comorbidades* associadas à oncologia (Martel et al., 2005; Varallo; Mastroianni, 2013b).

Quando se propõe a fitoterapia como alternativa terapêutica, além de levar em conta as particularidades dos diversos tipos de câncer e seus tratamentos, também devem ser consideradas as peculiaridades do paciente oncológico. Comumente, esses pacientes são polimedicados com diversos quimioterápicos durante o tratamento, o que os torna passíveis de EAMs. Os eventos mais comuns são vômitos, diarreia, enjoos, dores de cabeça, redução da imunidade, alopecia, inapetência e fadiga. Essas reações levam ao uso de outros medicamentos, o que aumenta ainda mais possíveis EAMs, principalmente pela IM. Além disso, esses pacientes estão imunossuprimidos e, portanto, mais susceptíveis à EAM, tais como QT/DQ ou INT por produtos contaminados.

3
Possíveis eventos adversos no uso de PBPs por pacientes em tratamento oncológico

Eliana Rodrigues
Patrícia de Carvalho Mastroianni

Entre as razões que levam o paciente em tratamento oncológico a usar PBPs, podemos citar: a) vontade de o indivíduo exercer um papel proativo em seu tratamento; b) insatisfação associada a alguns aspectos da medicina convencional, tais como EAM, tratamentos ineficazes e aspectos conexos à relação médico-paciente; c) ideia equivocada de que produtos naturais são isentos de EAM; d) observação de resposta benéfica ao tratamento; e) "última tentativa"; f) a busca de esperança para a cura; e g) para melhorar seu bem-estar físico, emocional e psicológico (Varallo; Mastroianni, 2013a; Clark et al., 2010; Mendes; Herdeiro; Pimentel, 2010). As orientações para o uso dos PBPs frequentemente são de amigos, familiares, comércios (informal ou formal), médicos, farmacêuticos, raizeiros, mídia e/ou internet.

Entre os motivos para o uso de PBPs pelos pacientes em tratamento oncológico estão: "cura o câncer e melhora a imunidade"; "para prevenir recorrência do câncer"; "para a melhora da qualidade de vida"; "para diminuir a toxicidade do tratamento convencional"; "para reduzir

a retenção de líquidos"; "para combater a indigestão, o estresse e a fadiga" (Caetano 2016).

Segundo Mendes, Herdeiro e Pimentel (2010), apesar de os PBPs geralmente serem comercializados livremente como produtos naturais, e de sua utilização ser vista como segura, muitos podem provocar RA (problemas gastrointestinais, reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, complicações hematológicas, cardiovasculares e neurológicas, efeitos carcinogênicos) e algumas delas podem causar a morte do paciente (Varallo; Mastroianni, 2013a).

Queixa técnica (QT) e desvio da qualidade (DQ)

Uma causa comum dos EAMs são as QTs/DQs, ou seja, a falta de padronização/controle de qualidade na matéria-prima e nos preparados dos PBPs. Diversos fatores podem ser responsáveis pelo EAM do tipo QT/DQ, do ponto de vista da qualidade dos PBPs e da fragilidade de seu uso, entre os quais:

- falta de autenticidade, com aquisição de PBPs do tipo planta medicinal e droga vegetal por seus nomes populares, pode levar ao uso equivocado de outra espécie vegetal e ao consumo de constituintes indesejados, como agentes carcinogênicos ou hepatotóxicos;
- variabilidade química sazonal e espacial dos PBPs do tipo planta medicinal e droga vegetal pode afetar o teor dos princípios ativos, modificando sua ação no organismo;
- adulteração pela substituição total ou parcial, acidental ou proposital, do PBP do tipo droga vegetal por outra(s) droga(s) vegetal(is) também podem provocar efeitos indesejados;

- contaminações dos PBPs do tipo planta medicinal e droga vegetal
  - o proposital ou acidental, por metais pesados;
  - o por herbicidas e pesticidas durante o cultivo; e
  - o microbiológica (micotoxinas, p.e.) resultantes da falta de cuidado durante os processos de secagem, manipulação e armazenamento.

Estudo realizado entre comerciantes informais de PBPs do tipo drogas vegetais, na cidade brasileira de Diadema (SP), revelou que 80,8% de PBPs comercializados apresentavam níveis de contaminação por bactérias e fungos acima do recomendado pela Farmacopeia Brasileira. E em apenas 53,5% das amostras analisadas pela farmacognosia foi possível confirmar a autenticidade. Além disso, observou-se falta de cuidado na manipulação, empacotamento e armazenamento desses PBPs. Os dados revelam que esses produtos oferecem risco à saúde pública, sobretudo quando obtidos no comércio informal (Soares et al., 2013).

Considerando os quatro principais PBPs apresentados neste livro – (1) plantas medicinais, (2) drogas vegetais, (3) medicamentos fitoterápicos manipulados e (4) medicamentos fitoterápicos industrializados –, estes últimos se mostram como mais seguros, pois passaram pelo rigor do registro sanitário, comprovando suas qualidade, eficácia e segurança. Além disso, apresentam bula com indicação e modo de uso e dosagem, ao passo que os demais PBPs, conforme indicado acima, possuem diversas irregularidades.

Ausência de informações fidedignas sobre PBPs

Outra causa comum de EAM é o desconhecimento dos riscos envolvidos no uso de PBPs, com casos de uso

sem indicação definida (*off label*), em parte por causa da ideia falsa, bastante difundida entre pacientes, de que "o que vem da natureza não faz mal".

Estudos apontam que entre 70% a 100% dos pacientes em tratamento oncológico acreditam que PBPs não causam riscos à saúde. Se, por um lado, esses pacientes, por medo ou insegurança, não relatam uso de PBPs para seus médicos, por outro lado, médicos mostram-se despreparados e sem informação sobre o tema. Isso se deve, em parte, ao fato de a maior parte das faculdades de medicina no Brasil não contarem com esse conteúdo na grade curricular e também de existirem poucos cursos de formação complementar nessa área.

Segundo Quy Le e colaboradores (Quy; Smith; Harnett, 2017), 50% dos pacientes em tratamento oncológico não contam a seus médicos que estão utilizando PBPs, pois acreditam que seriam desencorajados, o que aumenta os riscos de segurança.

Acesso, automedicação e fitovigilância

Geralmente o acesso aos PBPs é fácil, pois podem ser adquiridos sem receitas médicas em farmácias, ervanários, supermercados e lojas de produtos naturais ou por meio de comércio informal ou da internet.

É sabido que em alguns países, cada vez mais pacientes adquirem os PBPs na forma de suplementos alimentares, analgésicos, sedativos e estimulantes do sistema imunológico, por acreditarem que esses usos não oferecem qualquer risco de interação com outros medicamentos.

Segundo Mendes, Herdeiro e Pimentel (2010), por causa das discrepâncias na definição e na categorização dos PBPs em vários países-membros da União Europeia (UE), um PBPs pode ser definido, conforme legislação de

cada país, como alimento, alimento funcional, suplemento alimentar ou medicamento, dificultando a definição do conceito de PBPs. Em alguns países, embora os PBPs sejam vistos como medicamentos e estejam sujeitos a rigorosa fiscalização de qualidade, segurança e eficácia pelos órgãos reguladores, a maioria deles é comercializada como alimento, alimento funcional ou suplemento alimentar, sem qualquer tipo de controle, portanto como automedicação. Por exemplo, o PBP *Ginko biloba* L. que é comercializado como medicamento na Austrália e na Alemanha, nos Estados Unidos é considerado como suplemento dietético e, no Reino Unido, como suplemento alimentar.

A fitoterapia está frequentemente associada à prática de automedicação, pois é raro que pacientes procurem orientação de profissionais da saúde sobre o uso correto de PBPs. Além disso, não há um programa implementado de fitovigilância nacional que incentive a notificação de EAM de fitoterápicos, promova capacitação sobre o tema e gere informações sobre EAM e seu uso seguro (Varallo; Mastroianni, 2013a).

É importante ressaltar que pouco se conhece sobre EAMs relacionados ao uso de PBPs e sobre seu padrão de qualidade. Ainda mais em países como o Brasil, que possui grande diversidade de plantas e expressiva prática das medicinas tradicional e popular, que é de onde surgem os conhecimentos sobre o uso dessas plantas.

O país possui 55 mil espécies de plantas e diversas populações com diferentes culturas ocupam ambientes rurais (indígenas, quilombolas e populações locais) e urbanos (descendentes de europeus e asiáticos), tornando impossível conhecer todas as possibilidades de interações entre PBPs e outros medicamentos e até mesmo entre eles.

4
Levantamento bibliográfico sobre eventos adversos a PBPs em pacientes oncológicos no mundo

Eliana Rodrigues
Patrícia de Carvalho Mastroianni
Fernando Cassas
Marcela Forgerini

A partir de revisão bibliográfica conduzida em setembro de 2017, observou-se que, entre autores que têm dedicado atenção a este tema, Clarke e colaboradores (Clarke et al. 2010) construíram instrumento para identificação rápida de possíveis EAMs entre PBPs e medicamentos quimioterápicos (Quadro 1).

O sistema de classificação foi realizado pelos autores com base em avaliação crítica e clínica da literatura disponível. O nível de precaução "extremo" indica alto potencial de EAM confirmados por estudos *in vivo*, e o uso concomitante com outros medicamentos quimioterápicos deve ser evitado; a precaução "moderada" sugere potencial médio de EAM (estudos *in vitro* indicam possível interação), e o uso concomitante só deve ser administrado sob supervisão clínica rigorosa; o cuidado "baixo" aponta pequeno potencial de EAM (estudos *in vivo* e *in vitro* indicam pouco potencial para interações), e pode-se considerar o uso concomitante; e o cuidado "desconhecido" indica falta de evidências clínicas disponíveis para recomendação adequada de uso concomitante; entre eles, alguns são bastante utilizados no Brasil, tais como maracujá (*Passiflora* spp.),

Quadro 1 – Nível de precaução requerido para o uso concomitante de medicamentos quimioterápicos com PBPs.

Fonte: adaptado de Clarke et al., 2010; Mendes, E.; Herdeiros, M. T.; Pimentel, F., 2008

pau d'arco (*Handroanthus serratifolius* (Vahl), valeriana (*Valeriana officinalis* L.), entre outros.

Outros autores relataram que alguns EAMs podem ser benéficos. Rather, Bhat e Qurishi (2013), por exemplo, listaram 21 PBPs do tipo plantas medicinais que potencializam o efeito de quimioterápicos ou medicamentos quimioterápicos. Ali-Shtayeh et al. (2016) listaram 31 PBPs do mesmo tipo que promovem efeitos na atividade antitumoral por alterações na resposta das células cancerosas à quimioterapia por meio de sinergia ou de quimiossensibilidade aumentada. Entre esses PBPs, alguns são utilizados por pacientes em tratamento oncológico no Brasil. Eles são facilmente encontrados no país, como chá-verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze), sene (*Senna alexandrina* Mill.), limão (*Citrus limon* (L.) Osbeck), alho (*Allium sativum* L.), cúrcuma (*Curcuma longa* L.), erva-doce (*Foeniculum vulgare* Mill.), alecrim (*Salvia rosmarinus* Schleid.), gergelim (*Sesamum indicum* L.), tamarindo (*Tamarindus indica* L.) e gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe).

Ben-Arye et al. (2010) também observaram que, apesar da falta de estudos clínicos sobre temperos, alguns deles devem ser recomendados aos pacientes como alimento funcional anticancerígeno. Os autores explicam que o açafrão (*Crocus sativus* L.) e o louro (*Laurus nobilis* L.) inibem em 50% o crescimento das células humanas de leucemia HL-60, e que o gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) induz a apoptose dessas mesmas células.

Boon e Wong (2004) relataram usos terapêuticos de dois PBPs para tratar as RAMs da quimioterapia: um deles, o gengibre (PBPs do tipo planta medicinal) para tratar náusea e vômitos, e o outro Helixor® (medicamento fitoterápico à base de *Viscum album* L.) que oferece melhora na qualidade de vida e, portanto, menos EAM. Outro exemplo atual de PBPs que promove benefícios nos pacientes em tratamento oncológico é a *Cannabis sativa* L., que diminui RAMs como náuseas e vômitos.

O estudo conduzido por Chaudhary et al. (2016) mostra que uso de medicamento fitoterápico concomitante à quimioterapia, quando comparado ao tratamento convencional, é mais eficaz tanto do ponto de vista clínico quanto financeiro, reduzindo a mortalidade e o EAM e promovendo a melhora na qualidade de vida dos pacientes em tratamento oncológico.

Apesar de esses estudos apontarem para alguns usos benéficos de PBPs durante o tratamento oncológico, de acordo com a revisão bibliográfica, foram descritos 53 PBPs utilizados em quimioterapia com registros de EAM, sejam as RAs e/ou as IMs. Optou-se por manter neste livro dois fungos (marcados com símbolo ♣ no Quadro 2) que geralmente são confundidos com plantas medicinais e muitas vezes fazem parte da prática fitoterápica. Para dois PBPs do tipo plantas medicinais, foram indicadas as partes que apresentaram EAM: em *Alisma plantago aquatica* subsp. *orientale* (Sam.) Sam., a parte relatada foi o rizoma, e em *Vitis vinifera* L., as sementes. Estudos consultados que relatavam EAM dos demais PBPs não indicavam as partes da planta medicinal envolvida.

A partir do Quadro 2 pode-se considerar que os PBPs camomila (*Matricaria chamomilla* L.), alho (*Allium sativum* L.), gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe), boldo (*Peumus boldus* Molina), ipê-roxo (*Handroanthus impetiginosus* (Mart. ex DC.), arnica *(Arnica montana* L.) e ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) têm efeitos anticoagulantes, devendo, portanto, ser evitados por doentes em tratamentos com varfarina, heparina, Aspirina® e outros medicamentos, pois aumentam os riscos de hemorragias. Também se deve evitar o consumo de hipéricum (*Hypericum perforatum* L.) e equinácea (*Echinacea* spp.), pois diminuem a concentração sanguínea da varfarina e interagem com imunossupressores (Mendes; Herdeiro; Pimentel, 2010).

Quadro 2 – Possíveis Eventos Adversos (EAM) do tipo reação adversa (RAs) e/ou interações medicamentosas (IMs), relatados em bibliografias baseadas em estudos *in vitro* e *in vivo*, para 53 produtos à base de plantas (PBPs) utilizados por pacientes em oncologia no mundo

	Actaea racemosa L. (cimicifuga*)
RA	Alterações gastrointestinais e erupções. Potencial baixo para RAs com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
IM	Potencialização de antiestrógenos (por exemplo: tamoxifeno), de agentes hipotensivos e de citotóxicos (por exemplo: docetaxel).
	Agrimonia eupatoria L. (agrimonia)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Propriedades coagulantes neutralizam a varfarina.
	Alisma plantago aquatica subsp. *orientale* (Sam.) Sam. (tanchagem-da-água)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de vimblastina, puromicina, paclitaxel, actinomicina, 5-fluorouracil, cisplatina, verapamil e doxorrubicina.
	Allium cepa L. (cebola)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Possível potencialização da quimioterapia.
	Allium sativum L. (alho*)
RA	Cefaleias, fadiga, funções plaquetárias alteradas com probabilidade para hemorragia, perturbações do sistema gastrointestinal, alterações na flora intestinal. Dermatite de contato (uso tópico). Potencial baixo para RAs com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1). Possível potencialização da quimioterapia.
IM	Potencialização de insulinas, antidiabéticos orais, anticoagulantes e antitrombóticos (por exemplo: varfarina). Inibição de imunomoduladores (por exemplo: ciclosporina).
	Aloe arborescens Mill. (babosa*)
RA	Alterações no ritmo cardíaco, evitar uso prolongado.
IM	Potencialização da perda de potássio no uso concomitante com amiodarona#, com dexametasona∇, prednisona∇, hidroclorotiazida∇ e com furosemida∇. Potencializa os efeitos tóxicos da digoxina ∇. Potencializa o efeito hipoglicêmico da insulina∇ e da metformina∇.

	Aloe vera (L.) Burm. f. (babosa*)
RA	Perturbações do sistema gastrointestinal e alterações electrolíticas, disfunções da tiroide, hepatite aguda e hemorragia perioperatório, alterações no ritmo cardíaco. Deve-se evitar uso prolongado. Dermatite de contato (uso tópico).
IM	Potencialização da perda de potássio no uso concomitante com amiodarona#, com dexametasona∇, prednisona∇, hidroclorotiazida∇ e com furosemida∇. Potencializa os efeitos tóxicos da digoxina ∇, o efeito hipoglicêmico da insulina∇ e da metformina∇. Potencialização de diuréticos (hipocaliérnia), de corticoides (por exemplo: hidrocortisona) (amplifica os efeitos anti-inflamatórios) e de anestésicos gerais (por exemplo: sevoflurano).
	Apium graveolens L. (salsão)
RA	Potencial baixo de RAs com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
IM	Não foram encontradas informações.
	Arnica montana L. (arnica)
RA	Taquicardia, alterações do sistema gastrointestinal, dificuldades em respirar, coma, morte. Dermatite de contato, irritação e queimaduras (uso tópico).
IM	Inibição de anti-hipertensores. Potencialização de anticoagulantes e antitrombóticos.
	Astragalus propinquus Schischkin (astralago)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Inibição de imunomoduladores (por exemplo: ciclosporina e tracolimus) e citotóxicos alquilantes (por exemplo: ciclofosfamida).
	Azadirachta indica A. Juss. (nim)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de ciclofosfamida.
	Camellia sinensis (L.) Kuntze (chá-verde*)
RA	Hepatotoxicidade, náusea e perturbações trato gastrointestinal, insônia, irritabilidade e ansiedade. Potencial baixo para interações e RA's com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
IM	Inibição de anticoagulantes, antitrombóticos, antiarrítmicos (por exemplo: atropina), antitússicos (por exemplo: codeína) e citotóxicos (por exemplo: bortezomib). Promove a potencialização do tamoxifeno.

Celastrus vulcanicolus Donn. Sm. (árvore-do-intelecto)	
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de verapamil.
Cynara scolymus L. (alcachofra*)	
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de diuréticos da alça e tiazídicos. O volume sanguíneo poderá diminuir drasticamente, gerando queda de pressão arterial por hipovolemia, incluindo a grande excreção de potássio (uma vez que este PBP também é diurético).
Echinacea spp. (equinácea)	
RA	Cefaleias, tonturas, náuseas, obstipação, dor epigástrica moderada. Reações alérgicas, anafiláticas e imunossupressão.
IM	Inibição de imunossupressores. Potencialização de ansiolíticos, sedativos, hipnóticos (por exemplo: alprazolam) e bloqueadores dos canais de sódio. Alto potencial para interações com os medicamentos quimioterápicos: ciclofosfamida, docetaxel, exemestano, geftinib, imatinib, irinotecano, letrozol, paclitaxel, tamoxifeno e vincristina; potencial moderado para os: toremifeno, vimblastina, vinorelbina; e potencial baixo para outros medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
Ephedra sinica Stapf (efedra-da-China)	
RA	Hipertensão arterial, disrritmias, isquemia cardíaca, tromboses, ansiedade, confusão, insônia, cardiomiopatia, acessos psicóticos, episódios maníacos e morte.
IM	Potencialização de analgésicos e antipiréticos (por exemplo: aspirina/ac. acetilsalicílico), pode aumentar o risco de hemorragia cerebral, de xantinas (por exemplo: teofilina), estimulantes inespecíficos do sistema nervosa central, digitálicos (por exemplo: digoxina). Inibição de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.
Epilobium angustifolium L. (epilóbio)	
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de arabinosil-citosina.
Euphorbia lagascae Spreng. (nome popular desconhecido)	
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de doxorrubicina.
Ferula schtschurowskiana Regel & Schmalh. (nome popular desconhecido)	
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de vimblastina.

	Frangula purshiana Cooper (cáscara-sagrada)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Evitar uso concomitante com alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.), pois pode ocorrer potencialização dos efeitos dos digitoxínicos∇ (alteração do ritmo cardíaco, problemas visuais e mentais), hipocalemia (depressão, hipotensão, náusea, contrações estomacais ou sede). Hipocalemia severa pode resultar em alterações no ritmo cardíaco, alucinações e fraqueza muscular. Pode ainda ocorrer diminuição dos níveis de potássio.
	Ganoderma lucidum (Curtis) P. Karst. (nome popular desconhecido ♣) (Ganopoly®)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Efeitos imunológicos significantes, redução de RAs das quimioterapias e radioterapias, benefícios na recuperação pós-cirurgia.
	Ginkgo biloba L. (ginkgo)
RA	Cefaleias, tonturas, alterações gastrointestinais, flatulência, diarreia, dermatite de contato, palpitações, epilepsia, discrasia hemorrágica.
IM	Potencialização de anticoagulantes e antitrombóticos inibidores da monoaminoxidase: antidepressores (por exemplo: trazodona), analgésicos e antipiréticos. Pode alterar produção de insulina e dos níveis de glicose no sangue. Inibição de antiepiléticos e anticonvulsivantes (por exemplo: valproato semisódico, fenitoína). Inibe a efetividade do omeprazol∇, e o efeito anticonvulsivante do clonazepam∇. Potencial baixo para interações com os medicamentos oncológicos (vide Quadro 1).
	Glycine max (L.) Merr. (soja)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Moderado potencial de interações com letrozol e tamoxifeno. Inibe os efeitos do tamoxifeno.
	Glycyrrhiza glabra L. (alcaçuz)
RA	Dor de cabeça, nervosismo, alteração do apetite, distúrbios do sono, cólicas estomacais e diarreia.
IM	Diminui a efetividade do hipertensivo (lisinopril)∇. Potencializa os EAM da prednisona e aumenta a duração do efeito∇.
	Glycyrrhiza uralensis Fisch. (liquorice)
RA	Hipertensão, arritmias e efeito mineralocorticoide.
IM	Alto potencial para interações com prednisolona; moderado potencial para: letrozol e tamoxifeno; e baixo potencial para outros medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).

Handroanthus impetiginosus (Mart. ex DC.) Mattos (ipê-roxo*)	
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de anticoagulantes.
Harpagophytum procumbens subs. *procumbens* DC. ex Meisn. (garra-do-diabo)	
RA	Potencial baixo de RAs com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
IM	Está associada com um risco crescente de sangramento por pacientes que usam varfarina.
Hypericum perforatum L. (hipéricum)	
RA	Cefaleia, náuseas, desconforto abdominal, obstipação, tonturas, fadiga, xerostomia, perturbações do sono e do humor, ansiedade, alergias, sedação, fototoxicidade cutânea.
IM	Inibição de: antiestrogênios (por exemplo: tamoxifeno), xantinas (por exemplo: teofilina), inibidores da protease, imunomoduladores (por exemplo: ciclosporina/tracolimus), ansiolíticos, sedativos, hipnóticos (por exemplo: alprazolam), bloqueadores de entrada de cálcio e antianginosos (por exemplo: diltiazem, nifedipina), digitálicos (por exemplo: digoxina), antitússicos (por exemplo: dextrometorfano). Potencialização de inibidores das tirosinacinases (por exemplo: imatinib), pode aumentar a eliminação do fármaco, inibidores de recaptação da serotonina, antidepressores: pode aumentar o efeito serotonérgico e síndrome de seratonina, podendo diminuir o efeito desse fármaco. Pode aumentar a toxicidade dos alquilantes (por exemplo: ciclofosfamida), ou diminuir o seu efeito. Pode aumentar a eliminação dos antidislipidémicos (por exemplo: sinvastatina, atorvastatina), e pode aumentar ou diminuir o efeito/atividade dos anticoagulantes e antitrombóticos (por exemplo: varfarina). Alto potencial para interações com os medicamentos quimioterápicos: ciclofosfamida, docetaxel, exemestano, geftinib, ifosfamida, imatinib, irinotecano, letrozol, paclitaxel, tamoxifeno, toremifeno, vimblastina, vincristina, vinorelbina. Moderado potencial para os: doxorrubicina, epirrubicina, etopósido e teniposido.
Lentinus edodes (Berk.) Pegler (shiitake♣)	
RA	Desconforto abdominal, eosinofilia, dermatite, fotossensibilidade, morte.
IM	Não foram encontradas informações.
Matricaria chamomilla L. (camomila*)	
RA	Alterações gastrointestinais, úlceras na boca após mastigação de folhas frescas. Dermatite de contato.

IM	Potencialização de anticoagulantes e antitrombóticos. Potencializa a sedação e inibe a coagulação sanguínea aumentando o risco de sangramento com o uso concomitante com maracujá (*Passiflora* sp.) ∇. Potencial baixo para interações com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
Medicago sativa L. (alfafa)	
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de agentes hipoglicemiantes.
Morinda citrifolia L. (noni*)	
RA	Hepatoxicidade, hipercalemia quando consumido em grande quantidade. Elevado conteúdo em açúcar, devendo ser evitado por diabéticos. Os efeitos antioxidantes podem interferir com as ações das medicações quimioterápicas e radioterapia.
IM	Inibição de anticoagulantes e antitrombóticos (por exemplo: varfarina).
Onothera biennis L. – Primrose oil (Efamol®)	
RA	Dor de cabeça e sintomas no sistema gastrointestinal.
IM	Não foram encontradas informações.
Panax ginseng C. A. Mayer (ginseng)	
RA	Boca seca, taquicardia, náuseas, vômitos, diarreia, insônia, nervosismo, sangramento vaginal, mastalgia, mania, hipertensão, hipoglicemia e inibição plaquetária.
IM	Inibição de anticoagulantes e antotrombóticos. Potencialização de insulinas e antidiabéticos orais. Alto potencial para interações com os medicamentos quimioterápicos: ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirubicina, etopósido, exemestano, ifosfamida, paclitaxel, tamoxifeno, toremifeno, vimblastina, vincristina, vinorelbina. Uso concomitante com ipê-roxo ∇, inibe a coagulação sanguínea. Moderado potencial para: geftinib e letrozol; e baixo potencial para outros medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
Panax notoginseng (Burkill) F.H.Chen (notoginseng)	
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de 5-fluorouracil.
Paullinia cupana Kunth (guaraná)	
RA	Moderado potencial para RAs com medicamentos quimioterápicos.
IM	Moderado potencial para interações com os medicamentos quimioterápicos: citarabina e ifosfamida.

	Peumus boldus Molina (boldo*)
RA	Anticoagulante.
IM	Inibição da agregação plaquetária.
	Phyllanthus niruri L. (quebra-pedra*)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencializa o efeito dos diuréticos.
	Piper methysticum G. Forst. (kava-kava)
RA	Hepatotoxicidade, cefaleias, reflexos, inibição plaquetária, discernimento comprometido, sedação, tremores e dermatite de contato.
IM	Potencialização de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.
	Scutellaria baicalensis Georgi (Huang Qin)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de etopósido.
	Senna alexandrina Miller ou *Cassia angustifolia* M. Vahl. ou *C. senna* L. ou *C. acutifolia* Del. (sene*)
RA	Alterações no ritmo cardíaco, alucinações e fraqueza muscular.
IM	Uso concomitante com prednisona ∇, dexametasona ∇ e clortalidona ∇ potencializa a perda de potássio e sintomas (constipação, fraqueza muscular, náusea, alucinação, insuficiência respiratória e parada cardíaca). Uso concomitante de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.) ∇ pode potencializar os efeitos dos digoxínicos (alteração do ritmo cardíaco, problemas visuais e mentais) e a perda de potássio. Uso concomitante com cáscara-sagrada∇, pode potencializar a perda de potássio.
	Serenoa repens (W. Bartram) Small (saw palmetto)
RA	Constipação, diminuição da libido, diarreia, cefaleia, hipertensão, náusea, retenção urinária.
IM	Potencial baixo para interações com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
	Silybum marianum (L.) Gaertn. (cardo-Mariano)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencial baixo para interações com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
	Tanacetum parthenium (L.) Sch.Bip. (tanaceto)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de partenolídeo. Potencial baixo para interações com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).

	Torilis japonica (Houtt.) DC. (Japanese hedge-parsley)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de vimblastina, taxol, colchicina e doxorrubicina.
	Trifolium pratense L. (trevo-vermelho)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Alto potencial para interações com os medicamentos quimioterápicos: aminoglutetimida, exemestano, gosserrelina, letrozol, leuprorelina, tamoxifeno, vimblastina. Baixo potencial para outros medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
	Trigonella foenum-graecum L. (feno-negro)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Moderado potencial para interações com os medicamentos quimioterápicos: docetaxel, doxorrubicina, epirubicina, etopósido, paclitaxel, teniposido, vimblastina, vincristine, vinorelbina. E potencial baixo para outros medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
	Tripterygium wilfordii Hook. f. (videira-trovão-de-deus)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de carboplatina.
	Vaccinium macrocarpon Aiton (uva-do-monte)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de anticoagulante (por exemplo: varfarina). Potencial baixo para interações com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).
	Viscum album L. (Helixor®, Eurixor®, Isorel®)
RA	Aumento no tempo de sobrevida e diminuição dos sintomas e da recaída dos pacientes, quando comparados ao grupo controle.
IM	Não foram encontradas informações.
	Vitex agnus-castus L. (pimenta-do-monk)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencial moderado para interações com os medicamentos quimioterápicos: letrozol e tamoxifeno.
	Vitis vinifera L. (uva)
RA	Não foram encontradas informações.
IM	Potencialização de doxorrubicina.

	Zingiber officinale Roscoe (gengibre*)
RA	Azia e dermatite.
IM	Potencialização de anticoagulantes e antitrombóticos, aumentando o risco de hemorragia; de anti-hipertensores, insulinas e de antidiabéticos orais, reduzindo os níveis de glicose no sangue. Potencial baixo para interações com os medicamentos quimioterápicos (vide Quadro 1).

(*) PBPs do tipo plantas medicinais utilizadas por pacientes em tratamento oncológico no Brasil, baseado em: Caetano (2016); Fukumasu et al. (2008); Nascimento et al. (2016) e Vieira (2008).
Gravidade moderada (∇) e séria (#), baseado em: Vieira (2008)
Fungos (♣), baseado em: Ali-Shtayeh et al., (2016); Boon e Wong, (2004); Cardoso et al., (2009); Clarke et al., (2010); Mendes et al., 2010; Rather et al., 2013; Silveira et al., (2008) e Vieira (2008)

O uso de PBPs à base de equinácea (*Echinacea* spp.), hipéricum (*Hypericum perforatum* L.) e kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst) deve ser descontinuado antes de intervenções cirúrgicas, pois podem prolongar os efeitos da anestesia. Já ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mayer) e efedra (*Ephedra sinica* Stapf) podem causar oscilações na pressão sanguínea e no ritmo cardíaco(Mendes; Herdeiro; Pimentel, 2010).

Embora no Quadro 2 estejam listados apenas PBPs que possuem EAM conhecidos até o momento na literatura, a partir de estudos *in vivo* e *in vitro*, são utilizados por pacientes em tratamento oncológico muitos outros PBPs dos quais ainda não são conhecidos os possíveis EAMs.

5
O uso de PBPs por pacientes em oncologia no Brasil

Eliana Rodrigues
Patrícia de Carvalho Mastroianni
Fernando Cassas
Marcela Forgerini

No Quadro 2, entre os 53 PBPs utilizados por pacientes em tratamento oncológico no mundo e com relatos de possíveis EAMs, treze estão marcados com asterisco (*) e indicam sua utilização por pacientes no Brasil, bem como possíveis RAs e IMs, segundo a literatura consultada (Fukumasu et al. 2008; Vieira, 2008; Nascimento; Batista; Sobral, 2016; Caetano, 2016). São eles:

1) *Actaea racemosa* L. (cimicifuga);
2) *Allium sativum* L. (alho);
3) *Aloe arborescens* Mill. (babosa);
4) *Aloe vera* (L.) Burm. f. (babosa);
5) *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde);
6) *Cynara scolymus* L. (alcachofra);
7) *Handroanthus impetiginosus* (Mart. ex DC.) Mattos (ipê-roxo);
8) *Matricaria chamomilla* L. (camomila);
9) *Morinda citrifolia* L. (noni);
10) *Peumus boldus* Molina (boldo);
11) *Phyllanthus niruri* L. (quebra-pedra);

12) Senna alexandrina Miller ou *Cassia angustifolia* M. Vahl. ou *C. senna* L. ou *C. acutifolia* Del. (sene);
13) Zingiber officinale Roscoe (gengibre).

Alguns dos estudos consultados (Vieira, 2008; Nascimento; Batista; Sobral, 2016; Caetano, 2016) também indicaram uso de onze medicamentos fitoterápicos por pacientes em tratamento oncológico no Brasil:

1) Bronquivita®;
2) Eparema®;
3) Figarex®;
4) Gamax®;
5) Maracugina®;
6) Metamucil®;
7) Naturetti®;
8) Plantaben®;
9) Promensil®;
10) Tamarine®;
11) Valerimed®.

O Quadro 3 apresenta as indicações terapêuticas, RAs e IMs, conforme descritos nas respectivas bulas dos medicamentos.

Quadro 3 – Onze medicamentos fitoterápicos utilizados por pacientes em tratamento oncológico no Brasil, suas indicações de uso (IND), possíveis reações adversas (RAs) e/ou interações medicamentosas (IMs), conforme suas bulas

Bronquivita® (*Eucalyptus globulus* Labill)	
IND	Expectorante e antitussígeno.
RA	Raramente, o uso de Bronquivita® pode provocar náuseas, vômitos e diarreias.

IM	O óleo de eucalipto estimula ação microssomal hepática, resultando no aumento da velocidade do processo de catabolismo, podendo levar a inefetividade de outros medicamentos. Medicamentos sedativos (exemplo: diazepam), analgésicos (por exemplo: paracetamol e ácido acetilsalicílico) e anestésicos (por exemplo: procaína e lidocaína) não devem ser utilizados concomitantemente ao Bronquivita®
Figarex® (*Cynara scolymus* L.)	
IND	Para facilitar a digestão e aliviar o desconforto abdominal, os gases e as náuseas resultantes de deficiência na produção e eliminação da bile. Atua na diminuição do colesterol presente no sangue.
RA	O uso deste medicamento pode acarretar efeito laxativo.
IM	O uso concomitante deste medicamento com diuréticos em presença de hipertensão ou cardiopatias deve ser realizado sob estrita supervisão médica, dada a possibilidade de haver descompensação da pressão arterial, ou, se a eliminação de potássio é considerável, uma potencialização de drogas cardiotônicas. A ocorrência de hipersensibilidade foi relatada para *Cynara scolymus*, sendo atribuída à presença de lactonas sesquiterpênicas como a cinaropicrina. Assim sendo, pacientes com história de sensibilidade a outras plantas da família Asteraceae podem desenvolver reação alérgica ao medicamento. Pode reduzir a eficácia de medicamentos que interferem na coagulação sanguínea, como ácido acetilsalicílico e anticoagulantes cumarínicos (ex. varfarina).
Gamax® (*Borago officinalis* L.)	
IND	Nas carências de ácidos graxos essenciais, em especial o ácido gama-linolênico; nas dores da mama e nas alterações funcionais benignas da mama; na Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (TPM) e nos casos de eczema atópico.
RA	Em relato de literatura foi mencionado hepatotoxicidade quando uso prolongado do óleo de boragem.
IM	Pacientes que estejam utilizando medicamentos com fenotiazina devem consultar o médico antes de utilizar medicamentos contendo óleo de borragem.
Eparema® (*Peumus boldus* Molina + *Rheum palmatum* L. + *Rhamnus purshiana* DC.)	
IND	Auxilia no alívio a má digestão e nos distúrbios do fígado, das vias biliares e nos casos de prisão de ventre leve.

RA	Foram observadas e/ou descritas em literatura as seguintes reações adversas: queixas de espasmos intestinais devido a ação laxativa do produto, distorção ou diminuição do senso de paladar, irritação na garganta, dor abdominal, diarreia, indigestão, náuseas, vômitos e mal-estar. A deficiência de potássio pode levar a problemas cardíacos e fraqueza muscular. Em raros casos, alterações eletrolíticas podem levar à hiperaldosteronismo secundário, arritmia cardíaca, osteoporose e inibição da movimentação intestinal.
IM	Não existem relatos de que Eparema® interfira com a ação de outros medicamentos.
Maracugina® (*Passiflora alata* Sims ou *P. edulis* + *Erythrina mulungu* Vell. + *Crataegus oxyacantha*, L.)	
IND	Tratar a insônia e ansiedade.
RA	Em alguns casos, o produto pode produzir algumas reações desagradáveis, transitórias na maioria das vezes. Podem ocorrer hipotensão arterial e bradicardia. Durante a utilização de preparações comerciais de *Crataegus oxyacantha* L., um pequeno grupo de pacientes apresentou algumas reações adversas, tais como fadiga, transpiração, náusea e prurido cutâneo, as quais desapareceram com a suspensão do tratamento.
IM	Ainda não foram totalmente relacionadas as interações do produto com outras drogas e/ou medicamentos. *Crataegus oxyacantha* contém glicosídeos flavonóides com propriedades cardiotônicas semelhantes às da digoxina. Em função dos efeitos cardiovasculares demonstrados por *Crataegus oxyacantha*, não é recomendada sua associação com hipotensores artificiais. Devido a seus efeitos antiarrítmicos, pacientes que façam uso deste tipo de medicamento devem ser observados com cuidado. Alguns estudos demonstram que há interação entre *Crataegus oxyacantha* e heterosídeos cardiotônicos e derivados nitrados, o que potencializa favoravelmente o efeito vasodilatador coronariano e o efeito inotrópico positivo. Outros estudos não recomendam a combinação de *Crataegus oxyacantha* com heterosídeos cardiotônicos por haver risco de potencialização dos efeitos destes medicamentos. Assim sendo, *Crataegus oxyacantha* deve ser usado com cautela por pacientes que façam uso de hipotensores arteriais, heterosídeos cardiotônicos e derivados nitrados.
Promensil® (*Trifolium pratense* L.)	
IND	Tratar sintomas da menopausa.

RA	Os eventos adversos relatados foram raros e leves, incluindo tontura, indisposição gastrintestinal, alergias de contato, dor de cabeça e midríase (dilatação da pupila). Com o uso em longo prazo, os seguintes sintomas podem ocorrer: dor de cabeça, cansaço, insônia, midríase e desordens cardíacas.
IM	O uso concomitante com tamoxifeno pode causar diminuição da eficácia do tamoxifeno, devido à competição pelos receptores estrogênicos gerada pela sua similaridade estrutural com as isoflavonas. O uso concomitante com anticoagulantes, agentes trombolíticos e heparina de baixo peso molecular pode causar um aumento de sangramento. O uso concomitante com contraceptivos com estrogênio pode causar uma alteração na eficácia contraceptiva, por inibição competitiva da isoflavona.
Tamarine® (*Glycyrrhiza glabra* L. + *Cassia fistula* L. + *Coriandrum sativum* L. + *Senna alexandrina* Mill. + *Tamarindus indica* L.)	
IND	Combater a constipação.
RA	Sintomas muito comuns, tais como, cólicas e gases intestinais. Outros efeitos colaterais podem ocorrer, desde que respeitada a dose recomendada, são eles: diarreia, dor no estômago, refluxo, vômitos e irritação.
IM	Usar o produto com cautela em pacientes em uso de antiarrítmicos do tipo quinidina, amiodarona, vincamina, digitálicos, anfotericina B e diuréticos hipocalemiantes (furosemida e hidroclorotiazida). Não há relatos de interações com alimentos.
Valerimed® (*Valeriana officinalis* L.)	
IND	Tratar a insônia e ansiedade.
RA	Ainda não são conhecidas reações desagradáveis com o uso do produto.
IM	Este medicamento pode potencializar o efeito de outros depressores do SNC. Estudos em animais mostraram que a *V. officinalis* possui efeito aditivo quando utilizado em combinação com barbitúricos, anestésicos ou benzodiazepínicos e outros fármacos depressores do sistema nervoso central. O ácido valerênico aumentou o tempo de sono induzido pelo pentobarbital [via intraperitoneal (IP) em camundongo], enquanto o extrato aquoso seco alcalino aumentou o tempo de sono com o tiopental [via oral em camundongo] e o extrato etanólico prolongou a anestesia promovida por tiopental [via IP em camundongo] devido a sua afinidade aos receptores barbitúricos. Devido à afinidade do extrato de *V. officinalis* e

	valepotriatos com receptores de GABA e benzodiazepínicos (*in vitro*) e a diminuição nos efeitos causados pela retirada do diazepam por uma dose suficientemente grande de valepotriatos [via IP em ratos], extratos de *V. officinalis* contendo valepotriatos podem auxiliar na síndrome de abstinência pela retirada do uso do diazepam. Recomenda-se evitar o uso de *V. officinalis* juntamente com a ingestão de bebidas alcoólicas pela possível exacerbação dos efeitos sedativos.
	Metamucil® (*Plantago ovata* Forssk)
IND	Indicado para constipação intestinal como regulador intestinal no caso de intestino solto e na normalização do bolo fecal. Pode ser utilizado para auxiliar na redução dos níveis séricos de colesterol e da glicemia pós-prandial (após a refeição) em conjunto a uma dieta hipocolesterolêmica (com baixa quantidade de colesterol) e também juntamente ao tratamento convencional da hiperlipemia (excesso de gordura no sangue) visando a diminuição de risco de doenças coronarianas.
RA	As reações adversas mais frequentemente relatadas com o uso de Metamucil® são iguais às de outros laxantes de volume. Pode haver um aumento temporário de flatulências (gases) e distensão abdominal (inchaço abdominal) quando o produto é usado pela primeira vez. É incomum a frequência de outros sintomas incluindo náuseas, diarreia e desconforto abdominal ou dor. A obstrução intestinal e impactação fecal podem ocorrer muito raramente especialmente se o produto é tomado com quantidade insuficiente de líquido. As reações alérgicas ou de hipersensibilidade associadas com a ingestão ou inalação de *Psyllium* têm sido relatadas. Os sintomas incluem erupções cutâneas (reações de pele), rinite (inflamação da mucosa nasal), urticária, broncoespasmo (espasmo da musculatura dos brônquios) e reações anafiláticas (reações alérgicas).
IM	Não se recomenda a utilização em pacientes que fazem uso de digitálicos (medicamentos usados no tratamento de algumas doenças cardíacas). Não administrar com antidiarreicos e/ou outros produtos inibidores da motilidade intestinal (como por exemplo loperamida, difenoxilato, opiáceos) sob o risco de alteração do trânsito intestinal, inclusive obstrução intestinal.
	Naturetti® (*Glycyrrhiza glabra* L. + *Cassia fistula* L. + *Coriandrum sativum* L. + *Senna alexandrina* Mill. + *Tamarindus indica* L.)
IND	Tratamento de curta duração de prisão de ventre ocasional.
RA	Ocasionalmente pode ocorrer diarreia, cólicas abdominais ou vômitos que desaparecem com a suspensão do uso ou simples redução da dose.

IM	Utilizar com cautela em pacientes em uso de antiarrítmicos como quinidina, amiodarona e vincamina; glicosídeos cardíacos como digitálicos;medicamentos que induzam prolongamento do intervalo QT como citalopram, azitromicina e ondansetrona; anfotericina B (antifúngico); e diuréticos hipocalemiantes como hidroclorotiazida e clortalidona.
Plantaben® (*Plantago ovata* Forssk)	
IND	Fibras vegetais que possuem grande capacidade de reter líquido, aumentando o volume e diminuindo a consistência das fezes (facilitando a evacuação), sendo indicado tanto na diarreia como na constipação intestinal. Adicionalmente, retém gorduras e açúcares na sua estrutura, auxiliando a redução da glicemia e dos níveis séricos do colesterol.
RA	Distúrbios, como flatulência e sensação de plenitude. Pode ocorrer dor abdominal ou diarreia, obstrução intestinal ou esofágica e reações alérgicas.
IM	A administração conjunta para pacientes em tratamento com digitálicos e sais de lítio não é recomendada. Porém, caso seja necessário utilizar esses fármacos durante o tratamento, eles devem ser administrados no mínimo duas horas antes da ingestão de Plantaben®, já que a fibra pode dificultar a absorção dos medicamentos. Não administrar com antidiarreicos e produtos inibidores da motilidade intestinal (difenoxilato, loperamida, opiáceos etc.) pelo risco de obstrução intestinal.

Fonte: Caetano, 2016; Nascimento et al., 2016; Vieira, 2008

Alguns estudos conduzidos no Brasil indicam o uso frequente de outros PBPs pelos pacientes em tratamento oncológico, como erva-cidreira (*Melissa officinalis* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.) e graviola (*Annona muricata* L.), além de PBPs cujas plantas medicinais associadas são nativas do território brasileiro, como barbatimão *(Stryphnodendron adstringens* (Mart.) *Coville*), cajueiro-roxo (*Anacardium occidentale*), erva-cidreira *(Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P.Wilson*)* e velame-do-campo *(Croton campestres* A. St. – Hil.*)* (Vieira, 2008; Nascimento; Batista; Sobral, 2016; Caetano, 2016). Embora não sejam conhecidas possíveis IMs e/ou RAs

para esses PBPs, é importante ressaltar que eles são muito utilizados na medicina popular no Brasil e merecem, portanto, mais estudos sobre sua segurança, sobretudo para pacientes em tratamento oncológico.

Fontes consulta sobre o uso e os eventos adversos a PBPs

Alguns sites podem ser consultados para verificar o uso e a existência de EAMs relacionados aos PBPs, seja pelo nome científico da planta medicinal associada, seja pela marca registrada do medicamento fitoterápico:

- *Drugs.com*. Disponível em: <www.drugs.com>
- *National Center for Complementary and Integrative Health*. Disponível em: <https://nccih.nih.gov/health/atoz.htm>
- *Micromedex*. Disponível em: <http://www--micromedexsolutionscom.ez69.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>

Sugere-se também a consulta dos estudos de Cvijovic et al. (2009) e Cardoso et al. (2009) para informações sobre possíveis EAMs relacionados a PBPs, embora o objetivo desses trabalhos não tenha sido a descrição de sintomas oncológicos.

6
Orientações

Eliana Rodrigues
Patrícia de Carvalho Mastroianni

A seguir estão elencadas algumas orientações para profissionais da saúde, visando aperfeiçoar a prática fitoterápica entre pacientes em oncologia e ampliar o conhecimento sobre possíveis EAMs durante o uso de PBPs:

- nunca descartar a possibilidade do uso da fitoterapia, pois é prática comum e deve ser considerada na farmacoterapia de pacientes em tratamento oncológico;
- sempre que possível, orientar os pacientes sobre forma de uso, considerando qualidade e procedência da matéria-prima, condições de higiene e preparo, estabilidade, prazo de validade, via de administração, dose e posologia;
- orientar os pacientes pela escolha de medicamentos fitoterápicos industrializados, esclarecendo que são mais seguros se comparados a outros PBPs, plantas medicinais, drogas vegetais e medicamento fitoterápico manipulado;
- buscar na literatura especializada informações, ainda que escassas, sobre efetividade e segurança dos PBPs;

- informar sobre efetividade e segurança dos PBPs, como relato de casos, a fim de ampliar a literatura sobre o assunto;
- estar atento a possíveis EAMs e notificar sempre que possível os setores de farmacovigilância dos laboratórios farmacêuticos e/ou o sistema de farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Considerações finais

O uso de PBPs por pacientes difere de país para país e, portanto, é importante que se conheça quais PBPs são utilizados no Brasil por pacientes e quais implicações oferecem à saúde deles.

As plantas pertencentes aos PBPs aqui apresentados, em sua maioria, não são nativas da flora do Brasil. Embora seja importante sistematizar os dados sobre elas, uma vez que grande parte dos pacientes as utiliza, é importante ressaltar a importância de elaborar um banco de dados com plantas nativas deste país, para que se possam construir instrumentos, como o Quadro 1, que possam ser "alimentados" periodicamente com informações obtidas a partir de relatos de caso, de fácil e rápida consulta pelos agentes de saúde e pela comunidade.

Nesta obra fica claro que, embora existam dados mostrando o lado positivo e o negativo da fitoterapia entre os pacientes em tratamento oncológico, existem muitas lacunas em nosso conhecimento sobre este assunto, assim como falta de dados de suporte. Considerando-se o fato de que esta prática tem aumentado nos últimos anos, deveriam ser conduzidos estudos para estabelecer possíveis

riscos ou benefícios terapêuticos que estes PBPs podem gerar. Além disso, há necessidade premente de educar tanto pacientes quanto médicos/agentes de saúde sobre essa prática, para que façam uso apropriado e seguro desses produtos terapêuticos.

Finalmente, a ideia deste livro não é desencorajar o uso da fitoterapia por pacientes em tratamento oncológico, mesmo porque a maior parte dos medicamentos sintéticos – da oncologia ou não – também apresenta inúmeras IMs e/ou RAs. A ideia é trazer informações sobre o uso seguro dos PBPs na prática terapêutica.

Referências bibliográficas

ALI-SHTAYEH M.S. et al. Complementary and alternative medicine use among cancer patients in Palestine with special reference to safety-related concerns. *Journal of Ethnopharmacology*, n.187, p.104-22, 2016.

ALMEIDA, C. B. R. et al. Medicinal plants popularly used in the Xingó region – a semi-arid location in Northeastern Brazil. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v.2, n.1, p.15-22, 2006.

BEN-ARYE E. et al. Herbs in hemato-oncological care: an evidence-based review of data on efficacy, safety, and drug interactions. *Leukemia & Lymphoma,* n.51, p.1414-1423, 2010.

BEN-ARYE E et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. *Cancer,* n.122, p.598-610, 2016.

BOON H., WONG J. Botanical medicine and cancer: a review of the safety and efficacy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, n.5, p.2485-2501, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 971 de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema único de Saúde.

Diário Oficial da União, Brasília, 04 de maio de 2006, Seção 1, p. 64.

______. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos Decreto Presidencial n.5.813 de 22 de junho de 2006, p.1-60, 2006b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov. br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf>. Acesso em: jun. 2019.

______. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n.529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 de abril de 2013. Seção 1. p.43-44.

______. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC 26, de 13 de maio de 2014, *Diário Oficial da União*, Brasília, 2014.

BREITBACH, U. B. et al. Amazonian Brazilian medicinal plants described by CFP von Martius in the 19th century. *Journal of Ethnopharmacology*, v.147, n.1, p.180-189, 2013.

CAETANO N. L. de B. *Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por pacientes em tratamento antineoplásico: possíveis interações*. Aracaju, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe.

CARDOSO C. M. Z. et al. Elaboração de uma cartilha direcionada aos profissionais da área da saúde, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos e alopáticos. *Revista Fitos*, n.4, p.56-69, 2009.

CARVALHO, A. C. B. et al. Regulation of herbal medicines in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, n.158, p.503-506, 2014.

CHAUDHARY T. et al. Phytomedicine in the treatment of cancer: a health technology assessment. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, n.9, p.XC04-XC09, 2016.

CLARKE, S. J. et al. Beyond Conventional Cancer Treatments: The Use of Complementary Therapies During Cancer Treatment: Implications for Clinicians. In: ROBOTIN, M.; OLVER, I.; GIRGIS, A. (eds.). *When Cancer Crosses Disciplines*: A Physician's Handbooks. London: World Scientific Publishing, 2010. p.285-315. Disponível em: <https://doi.org/10.1142/9781848163652_0012>.

COSTA, G. F. C. et al. The Confrontation between Ethnopharmacology and Pharmacological Tests of Medicinal Plants Associated with Mental and Neurological Disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, p.1-27, 2018.

CVIJOVIC K. H. B. et al. A tool for rapid identification of potential herbal medicine-drug interactions. *Canadian Pharmacists Journal*, n.142, p.224-227, 2009.

FUKUMASU et al. Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer. *Revista Brasileira de Toxicologia*, n.21, p.49-59, 2008.

GARCIA, D.; DOMINGUES, M. V.; RODRIGUES, E. Ethnopharmacological survey among migrants living in the southeast Atlantic forest of Diadema, São Paulo, Brazil. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, v.6, n.29, p.1-19, 2010.

GAZZANEO, L. R. S.; DE LUCENA, R. F. P.; DE ALBUQUERQUE, U. P. Knowledge and use of medicinal plants by local specialists in a region of Atlantic Forest in the state of Pernambuco (Northeastern Brazil). *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v.1, n.1, p.1-8, 2005.

JAMSHIDI-KIA, F.; LORIGOOINI, Z.; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. *Journal of Herbmed Pharmacology*, v.7, n.1, p1-7, 2018.

LEMOS, l. C. S. et al. Ethnobiological survey of plants and animals used for the treatment of acute respiratory infections in children of a traditional community in the municipality of Barbalha, Ceará, Brazil. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, v.13, n.4, p.166-175, 2016.

LUZ NETTO N. Memento terapêutico fitoterápico do hospital das forças armadas. Brasília: EGGCF; 1998.

MARTEL D et al. Use of Alternative and Complementary Therapies in Children With Cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, n.44, p.660-668, 2005.

MASTROIANNI P.C., MACHUCA M. Farmacovigilância: problemas de segurança e inefetividade relacionados ao uso de medicamentos. In: MASTROIANNI, P. C.; VARALLO, F.R. (Eds.). *Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos*. Porto Alegre: Artmed; 2013.

MEDEIROS, P. M.; LADIO, A. H.; ALBUQUERQUE, U. P. Patterns of medicinal plant use by inhabitants of Brazilian urban and rural areas: a macroscale investigation based on available literature. *Journal of ethnopharmacology*, v.150, n.2, p.729-746, 2013.

MENDES, E.; HERDEIRO, M. T.; PIMENTEL, F. O uso de terapêuticas à base de plantas por doentes oncológicos. *Acta Medica Portuguesa*, n.23, p.901-908, 2010.

NASCIMENTO, W. B. B.; BATISTA, L. M.; SOBRAL, M. V. Perfil de utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por idosas submetidas à terapia antineoplásica em um hospital oncológico do Município de João Pessoa, Paraíba. CONGRESSO NACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO, 1. Centro de Convenções de Natal, RN, 2016.

PETROVSKA, B. B. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy Reviews*, v.6, n.11, p.1-5, jan.-jun. 2012.

QUY L. T., SMITH L., HARNETT J. A systematic review – Biologically-based complementary medicine use by people living with cancer e is a more clearly defined role for the pharmacist required? *Research in Social and Administrative Pharmacy,* 13:1037-1044, 2017.

RATHER, M. A.; BHAT, B. A.; QURISHI, M. A. Multicomponent phytotherapeutic approach gaining momentum: Is the "one drug to fit all" model breaking down? *Phytomedicine*, n.21, p.1-14, 2013.

RODRIGUES, E.; BARNES, J. Pharmacovigilance of Herbal Medicines: The Potential Contributions of Ethnobotanical and Ethnopharmacological Studies. *Drug Safety*, n.36, p.1-12, 2013.

SARQUIS, R. S. F. R. et al. The Use of Medicinal Plants in the Riverside Community of the Mazagão River in the Brazilian Amazon, Amapá, Brazil: Ethnobotanical and Ethnopharmacological Studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, p.1-25, 2019.

SOARES J. A. R. et al. Informal Trade of Psychoactive Herbal Products in the City of Diadema, SP, Brazil: Quality and Potential Risks. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, p.1-11, 2013.

SPARREBOOM A. et al. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *Journal of Clinical Oncology*, n.22, p.2489-503, 2004.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. C. Fundamentos teóricos em Farmacovigilância e promoção do uso racional de medicamentos In: MASTROIANNI, P. C.; VARALLO, F. R. (Eds.). *Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos*. Porto Alegre: Artmed, 2013a.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. C. Farmacovigilância: da teoria à prática. São Paulo: Editora Unesp, 2013b.

VIEIRA, R. C. F. *Estudo do uso de plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas medicinais como tratamento complementar, por pacientes atendidos no Centro de Pesquisas Oncológicas – CEPON/SC*. Santa Catarina, 2008. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Santa Catarina.

Ainda que produtos à base de plantas (PBPs) sejam amplamente utilizados pela população, faltam informações seguras e orientações adequadas sobre sua utilização como recurso terapêutico. É preciso conhecer mais sobre preparo e manuseio corretos, posologia, indicações, possíveis interações medicamentosas e regulamentação dos PBPs, pois o uso associado de determinados fitoterápicos a tratamentos convencionais pode aumentar os riscos de efeitos adversos medicamentosos (EAM).

Nesse sentido, é grande a relevância desta obra, pois as organizadoras reuniram aqui um completo material de apoio sobre produtos à base de plantas associados ao tratamento de pacientes oncológicos, oferecendo importantes informações e orientações para profissionais e estudantes de graduação da área de saúde que objetivam promover o uso efetivo e seguro de PBPs.

Taís Maria Bauab
Professora associada e coordenadora do curso de Farmácia da Faculdade Ciências Farmacêuticas da Unesp, campus de Araraquara

Eliana Rodrigues é graduada em Biologia pela Universidade de São Paulo (USP), com mestrado em Geografia pela mesma instituição, e doutorado e pós-doutorado em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). É professora da Unifesp, onde coordena o Centro de Estudos Etnobotânicos e Etnofarmacológicos (CEE), atuando na área de plantas e animais utilizados com fins alimentares, medicinais e/ou tóxicos, com indicação de potenciais bioativos e avaliação dos riscos à saúde pública envolvidos em seu uso. Desenvolve ainda projetos na área de zoofarmacognosia e manejo tradicional na perspectiva da etnobotânica participativa.

Patrícia de Carvalho Mastroianni é graduada em Farmácia pelas Faculdades Oswaldo Cruz (FOC), especialista em Farmácia Hospitalar pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) e doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Atua como professora do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFAr) da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* de Araraquara, atuando na área de Farmácia Social, com os temas: assistência farmacêutica, legislação farmacêutica e deontologia, farmácia clínica e hospitalar, farmacovigilância e uso racional de medicamentos.